

19



REGISTRO DE LA
PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

11 N.º de publicación: ES 2 019 552

21 Número de solicitud: 9001051

51 Int. Cl.⁵: C07F 9/10

//A61K 31/22

12

PATENTE DE INVENCION

A6

22 Fecha de presentación: 11.04.90

45 Fecha de anuncio de la concesión: 16.06.91

45 Fecha de publicación del folleto de patente:
16.06.91

73 Titular/es: Laboratorios Menarini, S.A.
Alfonso XII, 587
Badalona, Barcelona, ES

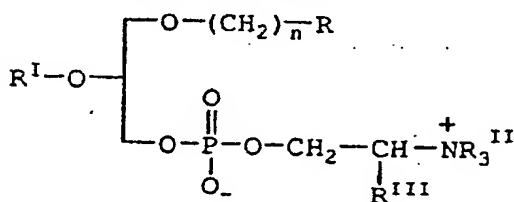
72 Inventor/es: Arcamone, Federico M.;
Carganico, Germano;
García Perez, M. Luisa y
Fos Torró, Amparo

74 Agente: Durán Moya, Luis Alfonso

54 Título: Procedimiento para la preparación de glicerofosfolípidos.

57 Resumen:
Procedimiento para la preparación de glicerofosfolípidos.
Consiste en un procedimiento para obtener nuevos glicerofosfolípidos representados por la fórmula:

trombóticos, antiinflamatorios, antialérgicos y en la prevención del shock anafiláctico.



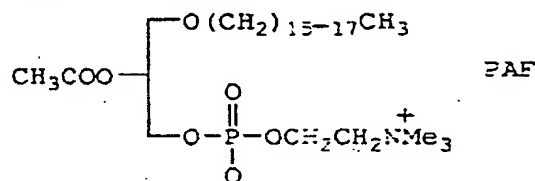
donde R representa un grupo carboxilo, ciano alcoxycarbonilo, arilalcoxycarbonilo o ariloxycarbonilo de 1 a 15 átomos de carbono, o un grupo CONR_aR_b , donde R_a y R_b , iguales o diferentes entre sí, son hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; n es un entero entre 4 y 10; R^{I} es hidrógeno, o un grupo alquilo o aralquilo de 1 a 22 átomos de carbono; R^{I} es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y R^{II} es hidrógeno, carboxilo, alcoxycarbonilo, arilalcoxycarbonilo o ariloxycarbonilo de 1 a 15 átomos de carbono, o un grupo CONR_aR_b como se ha definido arriba. Dichos compuestos pueden ser utilizados como antitumorales, reguladores de la actividad de los glucocorticoides, antiasmáticos, anti-

Venta de fascículos: Registro de la Propiedad Industrial, C/Panamá, 1 - 28038 Madrid

DESCRIPCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados del gli-cerol, a sus sales farmacéuticamente aceptables, a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, así como a un procedimiento para su preparación.

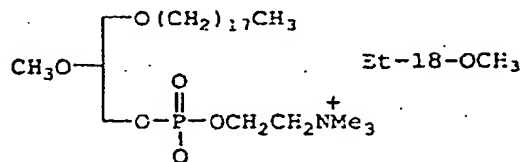
Hasta el momento el glicerosfolípido biológicamente activo más importante es el llamado factor activante de plaquetas (PAF), el cual tiene la siguiente estructura:



Sus principales características estructurales son la presencia de un éter alquílico de larga cadena lineal en posición 1, un grupo acetoxi en posición 2 y un resto de fosfocolina en posición 3 del esqueleto del glicerol.

En los últimos 10 años se ha acumulado una enorme cantidad de datos farmacológicos sobre el PAF, proponiendo para este mediador un importante papel en varios procesos patológicos, tales como asma, anafilaxis, inflamación e isquemia [P. Braquet et al., *Pharmacol. Rev.*, **39** (2), 97 (1987)]. Todo ello ha originado una gran cantidad de trabajos químicos basados en modificaciones de la estructura básica del PAF, principalmente dirigidas hacia el descubrimiento de un potente antagonista receptorial [K. Cooper y M. J. Parry, *Ann. Rep. Med. Chem.*, **24**, 81 (1989)]. La gran mayoría de los antagonistas receptoriales del PAF, relacionados estructuralmente con el PAF, que han sido desarrollados hasta el momento se caracterizan por la presencia de una cadena lipofílica larga en la posición 1 del glicerol.

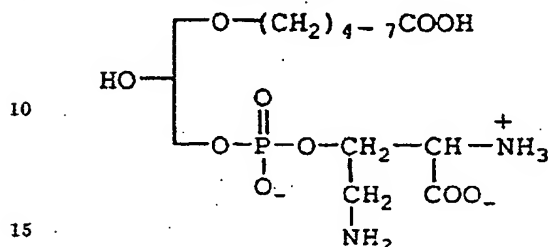
Otra clase de fosfolípidos sintéticos está representada por los llamados alquil-liso-fosfolípidos (ALP's), estructuralmente relacionados con la lisofosfatidilcolina y con el PAF y que exhiben una actividad antitumoral en varios modelos farmacológicos [W. E. Berdel and P. G. Munder in "PAF and related lipid mediators", Ed. F. Snyder, Plenum Press, New York, 1987, p 449]. Como ejemplo de este tipo de fosfolípidos está el llamado Et-18-OCH₃:



También esta familia de derivados del glicerol posee una larga cadena alquílica lineal en la posición 1, la cual se une al esqueleto de glicerol a través de un enlace poco hidrolizable, ej. éter.

Recientemente ha sido propuesta para el llamado "Modulator", una sustancia endógena con-

tenida en el citosol que inhibe la activación del complejo glucocorticoide-receptor (GRC), la siguiente estructura de gli-cerofosfoserina [P. V. Bodine and G. Litwack, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 1462 (1988)]:

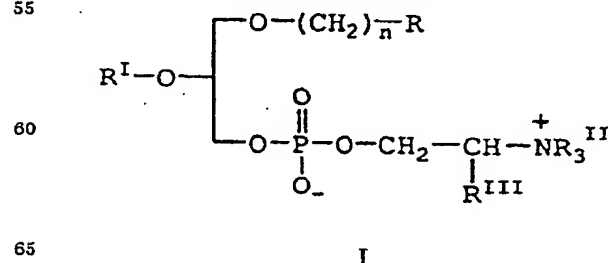


Esta hipótesis estructural para el "Modulator" supone una corta cadena alquílica del éter en posición 1, la presencia de un grupo carboxilo en la posición terminal de este mismo grupo alquílico y la sustitución del resto de colina por un resto de un derivado de la serina; todas estas características hacen que este fosfoglicérido sea muy diferente a los lípidos pertenecientes a las clases citadas previamente. El "Modulator", además de inhibir la activación del GRC, también actúa estabilizando la capacidad de unión de los esteroides a los receptores glucocorticoides desocupados.

Los glucocorticoides influyen en la síntesis del DNA, el crecimiento celular y la diferenciación en tejidos normales y neoplásicos. Además exhiben una marcada actividad limfólítica, y son usados, generalmente asociados con otras drogas, para el tratamiento de linfomas y leucemias. Análogos sintéticos del "Modulator" pueden regular selectivamente su acción inhibitoria y encontrar aplicación terapéutica en todos los campos en los que es conocido que los glucocorticoides juegan un papel importante, contribuyendo así al problema del tratamiento de afecciones de poca o nula curación como el cancer, el asma, las alergias, etc.

Derivados de gli-cerofosfocolina que presentan en la posición 1 del glicerol cadenas alquílicas con grupos aldehído o carboxilo terminales han sido descritos en las patentes WO 8705904 y JP 63054386. Estos productos no solamente son diferentes de los compuestos de la presente invención por el hecho de tener en la posición 2 del glicerol un grupo acetilo, sino que además son usados, tal como se reivindica en las citadas patentes, como antígenos para la producción de anticuerpos del PAF.

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula general I.



donde R representa un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, arilalcocarbonilo o ariloxicar-

bonilo de menos de 16 átomos de carbono, un grupo ciano, o un grupo CONR_aR_b , siendo R_a y R_b , iguales o diferentes entre sí, hidrógeno o una cadena alquílica lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono;

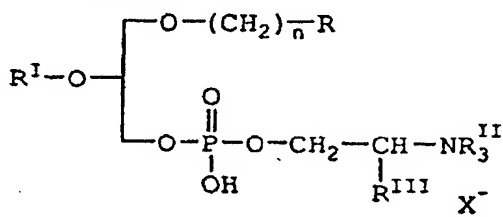
n representa un número entero comprendido entre 4 y 10;

R^I representa un hidrógeno, una cadena alquílica de 1 a 22 átomos de carbono, o arilalquílica lineal o ramificada de menos de 23 átomos de carbono;

R^{II} representa un hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

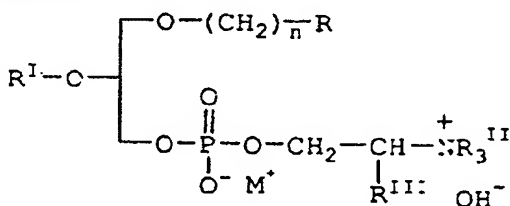
R^{III} representa un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, arilalcóxicarbonilo o ariloxycarbonilo de menos de 16 átomos de carbono, o un grupo CONR_aR_b , siendo R_a y R_b , iguales o diferentes entre sí, hidrógeno o una cadena alquílica lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Con la excepción de que cuando R es carboxilo y R^{III} es hidrógeno n no puede ser 9 ni 10 con R^I hexadecilo y n no puede ser 7 con R^I bencilo.

Los compuestos de fórmula general I pueden obtenerse en forma de sal, tal como se representa por la fórmula Ia



Ia

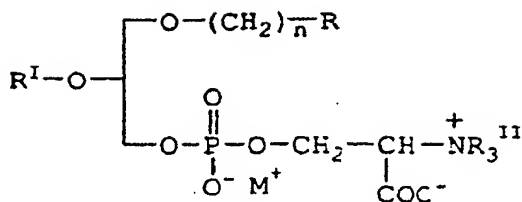
donde X^- es un anión farmacéuticamente aceptable, tal como cloruro, bromuro o yoduro, y los otros símbolos son los definidos antes, o por la fórmula Ib



Ib

donde M^+ es un catión metálico alcalino (ej. Na^+ , K^+), o representa una cantidad mitad de un catión metálico alcalinotérreo (ej. $1/2 \text{Ca}^{2+}$, $1/2 \text{Mg}^{2+}$) y los otros símbolos son los definidos antes.

En el caso que R^{III} sea un grupo carboxilo los compuestos de fórmula general I pueden obtenerse también en forma de sal, tal como se representa por la fórmula



Ic

donde todos los símbolos tienen el significado anterior.

Los compuestos de fórmula general I poseen uno o dos carbonos asimétricos en su estructura, los cuales pueden dar dos o cuatro estereoisómeros. La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros, así como sus mezclas.

En los compuestos de fórmula general I, cuando R o R^{III} representa un grupo alcóxicarbonilo o arilalcóxicarbonilo, éste puede ser por ejemplo un metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, bencilóxicarbonilo, decilóxicarbonilo, undecilóxicarbonilo o dodecilóxicarbonilo; cuando R o R^{III} representa un grupo ariloxycarbonilo, éste puede ser por ejemplo un fenóxicarbonilo; cuando R o R^{III} representa un grupo CONR_aR_b , éste puede ser por ejemplo metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo o dipropilaminocarbonilo; cuando R^I representa un grupo alquilo o aralquilo, éste puede ser por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, decilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, icosilo, bencilo, 11-fenilundecilo o 16-fenilhexadecilo; y cuando R^{II} representa un grupo alquilo, éste puede ser por ejemplo metilo, etilo o propilo.

De todos los compuestos que incluye la presente invención, los preferidos son aquellos compuestos de fórmula general I, donde R y R^{III} son los grupos antes definidos, R^I es un hidrógeno o una cadena alquílica de 1 a 3 átomos de carbono, R^{II} es hidrógeno o metilo y n es un número entero comprendido entre 5 y 7.

Especialmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula I, donde n es un entero comprendido entre 5 y 7, R es un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo ariloxycarbonilo de menos de 16 átomos de carbono, R^I es hidrógeno o metilo, R^{II} es hidrógeno y R^{III} es un carboxilo o alcóxicarbonilo de menos de 16 átomos de carbono.

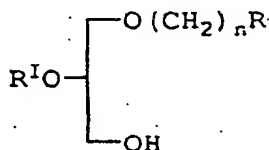
Y son compuestos aún más preferidos los siguientes:

- 1-0-(6-carboxihexil)gli-cero - 3 - fosfocolina
- 1-0-(6-carboxihexil)gli-cero - 3 - fosfoserina
- 1-0-(6-carboxihexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfoserina
- 1-0-(6-etóxicarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfoserina
- 1-0-(6-bencilóxicarbonilhexil)-2-0-bencilglicero - 3 - fosfocolina
- 1-0-(6-undecilóxicarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfoserina
- 1-0-(6-undecilóxicarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero -

3 - fosfoserina éster metílico
 1-0-(6-undeciloxycarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero -
 3 - fosfocolina
 1-0-(6-cianohexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfocoli-
 na
 1-0-(10-cianodecil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfocoli-
 na
 1-0-(10-aminodecil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfocoli-
 na
 1-0-(10-aminocarbonildecil)-2-0-metilgli-cero - 3 -
 fosfocolina
 1-0-(10-aminocarbonildecil)-2-0-metilgli-cero - 3 -
 fosfoserina
 1-0-(6-etilaminocarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero -
 3 - fosfoserina
 1-0-(6-dietilaminocarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero -
 3 - fosfoserina
 1-0-(6-undecilaminocarbonilhexil)-2-0-metilgli-
 cero - 3 - fosfocolina
 1-0-(6-undecilaminocarbonilhexil)-2-0-metilgli-
 cero - 3 - fosfoserina
 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-pentilgli-cero - 3 -
 fosfoserina
 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-hexadecilglicero - 3 -
 fosfoserina
 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-hexadecilglicero - 3 -
 fosfocolina
 1-0-(6-undecilaminocarbonilhexil)-2-0-hexadecil-
 glicero - 3 - fosfocolina
 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-(11-fenilundecil)-
 gli-cero - 3 - fosfocolina
 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-(16-fenilhexade-
 cil)gli-cero - 3 - fosfocolina
 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-(16-fenilhexade-
 cil)gli-cero - 3 - fosfoserina
 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 -
 fosfoserina amida con la metilmina
 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 -
 fosfoserina amida con la n-butilamina
 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 -
 fosfo-(N,N,N-trimetil)serina
 1-0-(6-undeciloxycarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero -
 3 - fosfo(N,N,N-trimetil)serina

También es objeto de la presente invención las composiciones farmacéuticas que comprenden un producto de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente o portador aceptable, así como la utilización de (I) para la fabricación de medicamentos útiles en terapia humana o animal.

También es objeto de la presente invención el proporcionar un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general (I), donde n representa los valores antes definidos y R, R^I, R^{II} y R^{III} representan los grupos antes definidos, según el cual un compuesto de fórmula VII



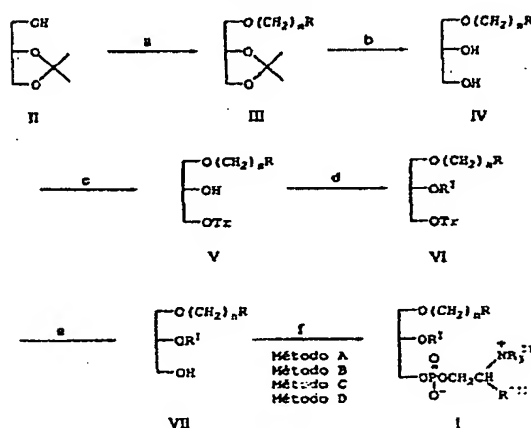
VII

donde n representa los valores antes definidos, R y R^I representan los grupos antes definidos o éstos

mismos grupos convenientemente protegidos, se hace reaccionar con un derivado de fósforo, seleccionado entre PCl₃, Cl₂PO₂CH₂CH₂Br, 2-cloro-2-oxo-1,3,2-dioxafosfolano, o Cl₂POMe, y se somete a continuación a uno o más de los siguientes pasos: a) hidrólisis; b) reacción con aminas de fórmula NR₃^{II} o con derivados de la serina con los grupos amino y carboxilo protegidos; c) eliminación de los grupos protectores y/o transformación de los grupos R o R^I en otros grupos R o R^I y d) opcional salinización y/o separación de isómeros.

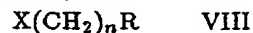
El esquema 1 muestra cómo los productos de partida VII del procedimiento de la presente invención pueden obtenerse a partir de precursores descritos en la literatura.

ESQUEMA 1



El compuesto de fórmula II es un producto conocido cuya preparación está ampliamente descrita en la literatura (ej. Newman, Renoll, Org. Syn. 28, 73 (1948)) y es comercialmente asequible.

Un compuesto de fórmula III, donde R y n representan los grupos y valores antes definidos, se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar (paso a) un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VIII.



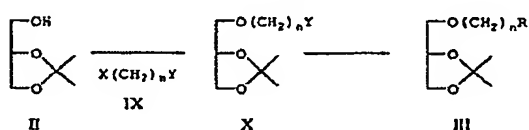
donde R representa los grupos definidos antes y X representa un halógeno (ej. Cl, Br), en un disolvente orgánico adecuado, como por ejemplo DMF o THF, en presencia de un hidruro alcalino, tal como hidruro sódico o potásico a una temperatura comprendida entre 0° y 80°C.

Un compuesto de fórmula III también puede obtenerse, a partir de otro compuesto de la misma fórmula general III, por transformación del grupo R. Así, por ejemplo cuando R es un grupo ciano, éste se puede convertir en un grupo carboxilo por hidrólisis ácida o básica, por ejemplo con H₂SO₄ o con KOH. El grupo ciano también puede convertirse en un grupo alquil o dialquilaminocarbonilo, a través de hidrólisis ácida o básica en presencia de una amina apropiada. Cuando R es un grupo carboxilo, éste se puede convertir en un grupo alcoxycarbonilo, por ejemplo mediante reacción con

un haluro de alquilo adecuado, en presencia de una base, tal como KOH o Li_2CO_3 . El grupo carboxilo también puede convertirse en un grupo alquil o dialquilaminocarbonilo por reacción con una amina apropiada. Cuando R es un alcóxicarbonilo, éste puede convertirse en otro alcóxicarbonilo a través, por ejemplo, de transesterificación en medio ácido o básico en el seno del alcohol apropiado. Cuando R es un alcóxicarbonilo, este puede convertirse en un alquil o dialquilaminocarbonilo, por reacción con una amina apropiada.

Un compuesto de fórmula III, donde n representa los valores antes definidos y R es un grupo ciano, se puede obtener también, a partir de un compuesto de fórmula II, siguiendo el procedimiento indicado en el esquema 2.

ESQUEMA 2



Así, un compuesto de fórmula II se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IX, donde X e Y representan grupos halógeno iguales o diferentes entre sí (ej. Cl, Br), en un disolvente orgánico adecuado como DMF o THF por ejemplo, en presencia de un hidruro alcalino como NaH a una temperatura comprendida entre 0° y 50°C. De este modo se obtiene un compuesto de fórmula X, donde Y representa un halógeno (ej. Cl, Br), a partir del cual puede obtenerse un compuesto de fórmula III, donde R es un grupo ciano y n representa los valores antes definidos, a través, por ejemplo, de una reacción de sustitución con NaCN en el seno de un disolvente orgánico adecuado, tal como DMSO, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 100°C.

Un compuesto de fórmula IV, donde n y R representan los valores y grupos antes definidos, exceptuando el grupo carboxilo libre, el cual debe estar convenientemente protegido, por ejemplo como éster ^tbutílico o bencilico, puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula III, paso (b), a través de hidrólisis ácida con HCl o H_2SO_4 , por ejemplo, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y reflujo del disolvente, en presencia de un disolvente apropiado como THF.

El paso (c) puede llevarse a cabo con cloruro de tritilo en presencia de bases como piridina o trietilamina, con o sin DMAP, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 100°C. De este modo se obtienen los compuestos de fórmula V, donde n y R representan los valores y grupos antes definidos, exceptuando el grupo carboxilo libre, el cual debe estar convenientemente protegido, por ejemplo como éster ^tbutílico o bencilico, y Tr simboliza el grupo trifenilmetilo, llamado también tritilo.

Un compuesto de fórmula VI, donde n y R representan los valores y grupos antes definidos, excepto el grupo carboxilo libre, el cual debe estar convenientemente protegido, por ejemplo como éster ^tbutílico o bencilico, y R^I representa los

grupos antes definidos, excepto hidrógeno, puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula XI



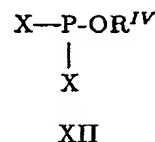
donde X es un halógeno (ej. Br, Cl, I) y R^I puede ser los grupos antes definidos excepto hidrógeno, en un disolvente adecuado como DMF, THF o benceno, en presencia de hidruro sódico o de hidruro potásico, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y reflujo del disolvente.

Un compuesto de fórmula VII, donde n y R representan los valores y grupos antes definidos excepto grupo carboxilo libre, el cual debe estar convenientemente protegido, por ejemplo como éster ^tbutílico o bencilico, y R^I representa los grupos antes definidos excepto hidrógeno, se puede obtener por destilación de un compuesto de fórmula VI. Esta reacción, paso (e), puede llevarse a cabo en medio ácido utilizando ácidos como ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico diluido, ácido acético o trifluoruro de boro, en disolventes adecuados como el dioxano, etanol o THF, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 80°C.

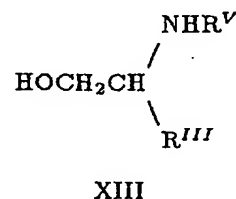
Un compuesto de fórmula general I, donde n y R, R^I, R^{II} representan los valores y grupos antes definidos y R^{III} representa los grupos definidos excepto hidrógeno, puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula general VII a través de los métodos siguientes:

Método A

Un compuesto de fórmula VII, donde n y R representan los valores y grupos antes definidos excepto grupo carboxilo libre, el cual debe estar convenientemente protegido, por ejemplo como éster ^tbutílico o bencilico, y R^I representa los grupos antes definidos excepto hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XII

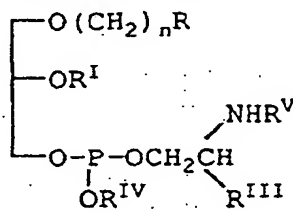


donde X es un halógeno (ej. Cl, Br) y R^{IV} puede ser un grupo alquilo o arilo de menos de 7 átomos de carbono y subsiguientemente con un compuesto de fórmula XIII



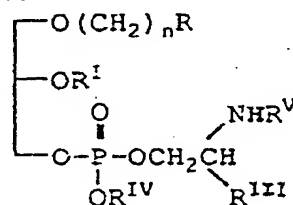
donde R^V representa un grupo protector de amina, tal como benciloxicarbonilo o ^tbutiloxicarbonilo y R^{III} puede ser un grupo alcóxicarbonilo, o alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo de menos de 16 átomos de carbono, o

bien puede ser un grupo carbo-xilo protegido en forma de éster bencilico o ^tbutílico, en presencia de una amina tal como trietilamina o etildisopropilamina en el seno de un disolvente orgánico inerte apropiado como el éter etílico o el THF. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre -78° y 0°C. De este modo se obtiene un compuesto de fórmula XIV



XIV

A través de oxidación de un compuesto de fórmula XIV, con iodo o agua oxigenada por ejemplo, en un disolvente orgánico apropiado como cloruro de metileno, a una temperatura comprendida entre 0° y 40°C se obtiene un compuesto de fórmula XV.



XV

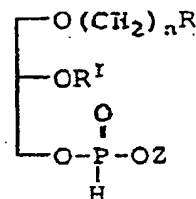
Un compuesto de fórmula XV puede convertirse en un compuesto de fórmula I, donde n, R, R^I, R^{II} y R^{III} representan los valores y grupos antes definidos, por eliminación de los grupos protectores R^{IV}, R^V y los presentes cuando R y/o R^{III} es un grupo carboxilo protegido en forma de éster bencilico o ^tbutílico.

Así pues, cuando R^V es un grupo fenilo puede eliminarse por hidrogenación catalítica, por ejemplo con Pt₂O en disolventes apropiados como metanol o ácido acético, a presiones de hidrógeno variables comprendidas entre presión atmosférica y 50 psi. Cuando R^{IV} es un metilo puede eliminarse por tratamiento con diferentes sales como NaI y LiBr en un disolvente adecuado como por ejemplo metiletilcetona, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y reflujo del disolvente.

Cuando R^V es un ^tbutiloxycarbonilo y R y/o R^{III} son ésteres ^tbutílicos pueden eliminarse en medio ácido, por ejemplo con HCl seco, en un disolvente apropiado como cloroformo. Cuando R^V es un benciloxycarbonilo y R y/o R^{III} son ésteres bencilicos pueden eliminarse mediante hidrogenación catalítica con Pd-C al 10%, o con Pd(OH)₂, o con Pt₂O por ejemplo, en disolventes tales como metanol, agua o ácido acético, a presiones de hidrógeno variables comprendidas entre presión atmosférica y 50 psi.

Método B

Un compuesto de fórmula VII, donde n, R y R^I representan los grupos descritos en el método A, se hace reaccionar con PCl₃ en presencia de una base moderadamente nucleófila como el imidazol y un captador de protones, tal como la trietilamina o la piridina, en apropiados disolventes como acetonitrilo o tolueno, a una temperatura comprendida entre 0° y 40°C, obteniéndose el compuesto de fórmula XVI



XVI

donde R y R^I son los grupos ya indicados arriba y Z puede ser hidrógeno o un grupo trialquilamonio.

El compuesto de fórmula XVI se hace reaccionar con el compuesto de fórmula XIII, descrito en el método A,

Así, cuando R^V es un ^tbutoxicarbonilo o benciloxycarbonilo y R y/o R^{III} son ésteres ^tbutílicos o bencilicos pueden eliminarse tal como se ha descrito en el método A.

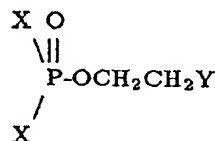
En el caso que un compuesto de fórmula XV o XVIII, obtenido siguiendo los métodos A o B, contenga grupos protectores bencilicos en R^I para el grupo hidroxilo, éstos pueden eliminarse fácilmente mediante hidrogenación catalítica con Pd-C al 10% o con Pd(OH)₂ al 20%, en disolventes apropiados, tales como metanol, agua o ácido acético, a presiones de hidrógeno variables comprendidas entre presión atmosférica y 50 psi. De este modo puede obtenerse un compuesto de fórmula I, donde n representa los valores antes definidos, R, R^{II} y R^{III} representan los grupos antes definidos y R^I es un hidrógeno.

Un compuesto de fórmula I, donde n representa los valores antes definidos, R y R^{III} representa los grupos antes definidos excepto carboxilo libre, el cual debe estar convenientemente protegido, por ejemplo como éster ^tbutílico o bencilico, R^I representa los grupos antes definidos y R^{II} representa un grupo alquílico de cadena comprendida entre 1 y 6 átomos de carbono, pueden obtenerse por transformación de un compuesto de fórmula I, donde n representa los valores antes definidos, R y R^{III} representa los grupos antes definidos excepto carboxilo libre, el cual debe estar convenientemente protegido, por ejemplo como éster ^tbutílico o bencilico, R^I representa los grupos definidos antes y R^{II} es hidrógeno, a través de alquilación exhaustiva del grupo amino con un halo de alquilo apropiado, por ejemplo yoduro de metilo, en presencia de una base como NaHCO₃, en un disolvente orgánico adecuado como metanol. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y reflujo del disolvente.

Un compuesto de fórmula general I, donde n, R, R^I y R^{II} representan los valores y grupos antes definidos y R^{III} es hidrógeno puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula VII a través de los métodos siguientes:

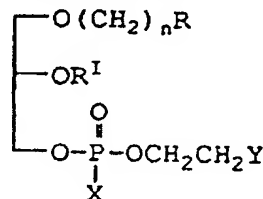
Método C

Un compuesto de fórmula VII, donde n y R representan los valores y grupos antes definidos excepto grupo carboxilo libre, el cual debe estar convenientemente protegido, por ejemplo como éster ^tbutílico o bencílico y R^I representa los grupos antes definidos excepto hidrógeno se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XIX



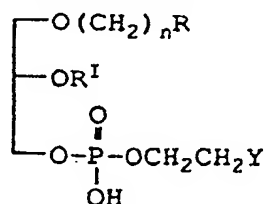
XIX

donde X e Y son halógenos (ej. Cl, Br, I), en presencia de una amina tal como la trietilamina o la piridina en el seno de un disolvente orgánico inerte, tal como éter etílico o THF a una temperatura comprendida entre 0° y 50°C, para dar un compuesto de fórmula XX



XX

donde R, R^I, X e Y pueden ser los grupos antes descritos. Seguidamente la hidrólisis acuosa usando una disolución salina, tal como disolución de cloruro potásico a una temperatura comprendida entre 0° y 80°C, conduce a la obtención del compuesto de fórmula XXI



XXI

donde R, R^I e Y pueden ser los grupos antes descritos. Este compuesto de fórmula XXI se trata con un compuesto de fórmula XXII

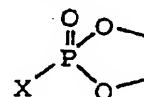


donde R^{II} representa los grupos antes descritos, en el seno de un disolvente orgánico apropiado, tal

como acetonitrilo, cloroformo o benceno, a una temperatura comprendida entre 40°C y reflujo del disolvente, para dar el compuesto de fórmula I, donde n representa los valores antes definidos, R representa los grupos antes definidos excepto carboxilo libre, el cual debe estar convenientemente protegido, por ejemplo como éster ^tbutílico o bencílico, R^I representa los grupos antes definidos excepto hidrógeno, R^{II} representa los grupos antes definidos y R^{III} es hidrógeno.

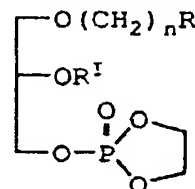
Método D

Un compuesto de fórmula VII, donde n, R y R^I representan los valores y los grupos definidos en el método C, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XXIII



XXIII

donde X puede ser un halógeno (ej. Cl, Br, I), en un disolvente orgánico adecuado como éter etílico o benceno, en presencia de una amina como trietilamina o piridina, a una temperatura comprendida entre 0°C y temperatura ambiente, para dar un compuesto de fórmula XXIV



XXIV

donde n, R y R^I representan los valores y grupos definidos en el método C.

Al tratar el compuesto de fórmula XXIV con el compuesto de fórmula XXII, descrito en el método C, en el seno de disolventes orgánicos adecuados como acetonitrilo, cloroformo o benceno, a temperaturas comprendidas entre 40°C y reflujo del disolvente, se obtiene un compuesto de fórmula I, donde n representa los valores antes definidos, R representa los grupos antes definidos excepto carboxilo libre, el cual debe estar convenientemente protegido, por ejemplo como éster ^tbutílico o bencílico, R^I representa los grupos antes definidos excepto hidrógeno, R^{II} son los grupos antes definidos y R^{III} es hidrógeno.

En el caso que un compuesto de fórmula I, obtenido siguiendo los métodos C o D, contenga grupos protectores bencílicos en R y R^I para los grupos carboxilo e hidroxilo respectivamente o un grupo carboxilo protegido como éster ^tbutílico, éstos pueden eliminarse fácilmente siguiendo los procedimientos descritos en los métodos A y B. De este modo puede obtenerse un compuesto de fórmula I, donde n representa los valores antes

definidos, R es un grupo carboxilo, R^{II} representa los grupos antes definidos, y R^I y R^{III} son hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en terapia humana, encontrando aplicación como antitumorales, reguladores de la actividad de los glucocorticoides, anti asmáticos, antitrombóticos, antiinflamatorios, antialérgicos y en la prevención del shock anafiláctico. Asimismo pueden manifestar actividad hipotensora y antianginosa.

Para utilizar terapéuticamente los compuestos de la presente invención, éstos son formulados en la oportuna forma farmacéutica, recurriendo a técnicas y excipientes convencionales, como los descritos en Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., USA. Ejemplo de tales formas comprenden cápsulas, comprimidos, jarabes y similares conteniendo de 1 a 1000 mg por dosis unitaria.

La presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

1-0-(6-etoxicarbonilhexil)glicerol

A una suspensión de NaH (4.09 g, 136.5 mmol) del 80% y DMF anhídrido (230 ml) se añaden 15 g (113.5 mmol) de isopropilidenglicerol disuelto en 20 ml de DMF. Se agita 30 min y se adiciona una solución de 7-bromoheptanoato de etilo (32.31 g, 136.5 mmol) en DMF. La mezcla se agita durante 18 h a temperatura ambiente; luego se añade etanol y agua, se extrae con éter etílico, se seca y se evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en columna de sílica gel. Eluyendo con mezclas de éter de petróleo:éter etílico de polaridad creciente se obtienen 13.19 g de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2,3-0-isopropilidenglicerol (40% rdt.).

T.L.C.: eluyente cloruro de metileno:acetato de etilo (90:10), Rf = 0.43

¹H N.M.R. (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1-1.7 (17H, m); 2.2 (2H, t, -CH₂COEt); 3.1-4 (m, 9H).

EM (ionización química, NH₃): 306 (M+18).

A una solución de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2,3-0-isopropilidenglicerol en 1600 ml de THF (13.02 g, 45.2 mmol) se añaden 549 ml de HCl 2N. Se agita 3 h a temperatura ambiente y se neutraliza con NaHCO₃, se separan las dos fases formadas y la acuosa se extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora el disolvente, obteniéndose 10.1 g de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-glicerol como un aceite incoloro (90 % rdt.).

T.L.C.: eluyente acetato de etilo, Rf: 0.22 ¹H N.M.R. (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.15(3H, t, -OCH₂CH₃); 1.25 (4H, m, -(CH₂)₂-); 1.50 (4H, m, -(CH₂)₂-); 2.2(2H, t, -CH₂CO); 3.35 (4H, m, -CH₂OCH₂-); 3.55(2H, m, CH₂OH); 3.75 (1H, m, -CHOH); 4.02 (2H, q, -OCH₂CH₃).

Ejemplo 2

1-0-(6-cianohexil)glicol

A una suspensión de NaH (0.188 g, 6.2 mmol) del 80% en DMF anhídrido se añade una solución de 1,6-dibromohexano (2.73 g, 11.2 mmol) en DMF. Se adiciona, gota a gota, una solución de isopropilidenglicerol (0.74 g, 5.6 mmol) en DMF. Se deja en agitación a temperatura ambiente 18 h, al cabo de este tiempo se adiciona etanol y

agua. Se extrae con éter etílico, se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca y se elimina el disolvente. El crudo obtenido se purifica por destilación a alto vacío, a 42-44°C/0.3 torr destila el 1,6-dibromohexano en exceso y a 70-72°C/torr destila el 1-0-(6-bromohexil)-2,3-0-isopropilidenglicerol. El residuo de destilación se purifica por cromatografía flash en columna de sílica gel eluyendo con cloruro de metileno. Se obtienen en total 0.680 g de 1-0-(6-bromohexil)-2,3-0-isopropilidenglicerol (41% de rdt.).

T.L.C.: eluyente cloruro de metileno:acetato de etilo (1:1), Rf = 0.45

¹H N.M.R. (60MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.1-1.9(14H, m); 3.0-4.2 (9H, m).

Una solución de cianuro de sodio (1.19 g, 24 mmol) en 25 ml de DMSO, se calienta a 90°C y se adiciona una solución de 1-0-(6-bromohexil)-2,3-0-isopropilidenglicerol (6 g, 20 mmol) en DMSO. Se deja a 90°C durante 1 h. Se añade agua y éter etílico, se separan las dos fases y la orgánica se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca y se elimina el disolvente, obteniéndose 4.55 g de 1-0-(6-cianohexil)-2,3-0-isopropilidenglicerol (95% de rdt.).

T.L.C.: eluyente éter de petróleo:éter etílico (1:1), Rf = 0.43

¹H N.M.R. (60MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.0-1.8(14H, m); 2.22 (2H, m, -CH₂CN); 2.1-4.20 (7H, m).

Seguendo el mismo procedimiento del ejemplo 1 se obtiene, por hidrólisis con HCl 2N en THF, el 1-0-(6-cianohexil)glicerol (84% de rdt.).

T.L.C.: eluyente cloruro de metileno:acetato de etilo (1:1), Rf = 0.09

¹H N.M.R. (60MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.1-1.9 (8H, m); 2.27 (2H, m, -CH₂CN); 2.67-3.90 (9H, m).

Ejemplo 3

1-0-(6-carboxihexil)-2,3-0-isopropilidenglicerol

A una solución de 1-0-(6-cianohexil)-2,3-0-isopropilidenglicerol (5 g, 21 mmol) en etanol (50 ml) se adicionan 4 g de KOH disueltos en 10 ml de H₂O. Se deja a reflujo durante 30 h, al cabo de este tiempo se neutraliza con HCl 2 N, se elimina el etanol y se extrae el residuo acuoso con acetato de etilo, se seca y se elimina el disolvente, obteniéndose el producto esperado como un aceite incoloro (80% rdt.).

T.L.C.: eluyente acetato de etilo, Rf = 0.26

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.29(4H, m, -(CH₂)₂-); 1.30 (3H, s, CH₃-); 1.34 (3H, s, CH₃-); 1.55 (4H, m, -(CH₂)₂-); 2.25 (2H, t, -CH₂COOH); 3.40 (4H, m, -CH₂OCH₂-); 3.65 (1H, t mitad sistema ABX J_{AX}=J_{BX}=J_{AB}=7.5 Hz -CH₂O-); 4.02 (1H, t mitad sistema ABX J_{AX}=J_{BX}=J_{AB}=7.5 Hz -CH₂O-); 4.2 (1H, quintuplete, -CHO-).

Ejemplo 4

1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)glicerol

A una solución de 0.108 g de Na en 100 ml de alcohol bencílico, se añaden 8.152 g (28.3 mmol) de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2,3-isopropilidenglicerol disueltos en unos ml de alcohol bencílico. Se agita a temperatura ambiente durante 5 días, se añade agua, se extrae con éter etílico, se seca y se evapora el disolvente, obteniéndose un residuo que se redisuelve en THF (850 ml) y se adicionan 285 ml de HCl 2M. Se deja en agitación 2.5 h a temperatura ambiente. Seguidamente se

neutraliza con NaHCO_3 , se separan las fases formadas, se extrae la acuosa con acetato de etilo, se seca y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo, el cual se purifica por cromatografía flash en columna de sílica gel. Eluyendo con mezclas de hexano:acetato de etilo de polaridad creciente se aislan 4.892 g del producto esperado como un aceite incoloro (56 % rdt.).

Este producto también puede obtenerse a partir del 1 - 0 - (6 - carboxihexil) - 2,3 - 0 - isopropilidenglicerol (14.8 g, 40 mmol) por reacción de cloruro de bencilo (23 ml) y NaHCO_3 (6.72 g) en DMF anhidra (60 ml) durante 48 h a temperatura ambiente; después de adición de agua y extracción con acetato de etilo se obtiene un crudo que se somete a hidrólisis con HCl 2M, tal como se describe en el apartado anterior, obteniéndose el producto esperado como un aceite incoloro (70% rdt.).

T.L.C.: eluyente acetato de etilo, $R_f = 0.27$

^1H N.M.R. (60MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.3 (8H, m, $-(\text{CH}_2)_4$); 2.26 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CO}$); 2.8 (2H, s ancho, OH); 3.3-3.6 (7H, señal compleja, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -, $-\text{CHOH}$ -, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 4.9 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 7.03 (5H, s, aromáticos).

Ejemplo 5

1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metilglicerol

El 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)glicerol obtenido en el ejemplo anterior (7.258 g, 29.3 mmol) se disuelve en 114 ml de piridina y se añade 16.29 g (58.5 mmol) de cloruro de tritilo. La solución se agita durante 24 h a temperatura ambiente y a continuación se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, se extrae con éter etílico y se lava sucesivamente con HCl 0.2M hasta pH ácido, NaHCO_3 del 5% y agua. Se seca y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en columna de sílica gel. Eluyendo con mezclas de éter de petróleo:éter etílico de polaridad creciente se aislan 12.098 g de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil) - 3 - 0-tritilglicerol, como un aceite amarillento (84 % rdt.).

T.L.C.: eluyente éter de petróleo:éter etílico (1:1), $R_f = 0.30$

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.2 (3H, t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 1.3 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2$); 1.55 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2$); 2.25 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CO}$); 3.15 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{O}$); 3.4 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{O}$ -, $-\text{CH}_2\text{OTr}$); 3.9 (1H, m, $-\text{CHOH}$); 4.1 (2H, q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 7.3 (15H, m agudo, aromáticos).

Seguendo este procedimiento también se ha preparado el 1-0-(6-benciloxicarbonilhexil) - 3 - 0-tritilglicerol.

T.L.C.: eluyente éter de petróleo:éter etílico (70:30), $R_f = 0.51$

^1H N.M.R. (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.33 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2$); 1.65 (2H, m, $-\text{CH}_2$); 1.75 (2H, m, $-\text{CH}_2$); 2.37 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CO}$); 2.65 (1H, m, OH); 3.22 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{O}$); 3.43 (2H, m, $-\text{OCH}_2$); 3.55 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{OTr}$); 4.0 (1H, m, $-\text{CHOH}$); 5.15 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 7.3 (20H, señal compleja, aromáticos).

1-0-(6-cianohexil) - 3 - 0-tritilglicerol.

T.L.C.: eluyente éter de petróleo:éter etílico (1:1), $R_f = 0.14$

^1H N.M.R. (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25-1.70 (8H, m, $-(\text{CH}_2)_4$); 2.27 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CN}$); 2.40

(1H, s ancho, $-\text{OH}$); 3.15 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{OTr}$); 3.36-3.55 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$); 3.93 (1H, quintuplete, $-\text{CHO}$); 7.15-7.45 (15H, señal compleja, aromáticos).

A una suspensión de KH (4.2 g, 21.0 mmol) del 20 %, lavado con éter de petróleo anhidro, y benceno anhidro (173 ml) se añaden 6.9 g (14.0 mmol) de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil) - 3 - 0-tritilglicerol disuelto en benceno. Se agita durante 30 min a temperatura ambiente y se añaden 13.9 (98.0 mmol) de MeI. Se deja en agitación durante 3.5 h a temperatura ambiente, se añade sucesivamente hexano (25 ml), etanol (10 ml) y agua (50 ml). Se separan las dos fases formadas y la acuosa se extrae con éter etílico, se seca y se evapora el disolvente, obteniéndose 6.8 g de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metil - 3 - 0-tritilglicerol, como un aceite incoloro (96 % rdt.).

T.L.C.: eluyente éter de petróleo:éter etílico (30:70), $R_f = 0.55$

^1H N.M.R. (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.17 (3H, t, $-\text{OCH}_3$); 1.3 (8H, m, $-(\text{CH}_2)_4$); 2.17 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CO}$); 2.9-3.6 (7H, m, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{OTr}$ -, $-\text{CHOCH}_3$); 3.25 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); 3.9 (2H, q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 7.0 (15H, m, aromáticos).

Seguendo este procedimiento también se ha preparado el 1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)-2-0-metil - 3 - 0-tritilglicerol.

T.L.C.: eluyente éter de petróleo:éter etílico (30:70), $R_f = 0.58$

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.2 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2$); 1.5 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2$); 2.25 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CO}$); 3.2-3.7 (7H, m, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{OTr}$ -, $-\text{CHOCH}_3$); 3.25 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); 5.2 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 7.3 (20H, m, aromáticos).

1-0-(6-cianohexil)-2-0-metil - 3 - 0-tritilglicerol.

T.L.C.: eluyente éter de petróleo:éter etílico (1:1), $R_f = 0.30$

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25-1.65 (8H, m, $-(\text{CH}_2)_4$); 2.25 (2H, t, $-(\text{CH}_2\text{CN})$); 3.15 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{OTr}$); 3.40 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); 3.35-3.60 (5H, m, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ - y $-\text{CHO}$); 7.15-7.45 (15H, señal compleja, aromáticos).

A una solución de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metil - 3 - 0-tritilglicerol (4.46 g, 8.8 mmol) en 95 ml de dioxano se añaden 3.9 ml de HCl 1M. Se agita 3.5 h a 80°C y se neutraliza con NaHCO_3 . Se separan las dos fases formadas y la acuosa se extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en columna de sílica gel. Eluyendo con mezclas de éter de petróleo:éter etílico de polaridad creciente se aislan 1.59 g de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metilglicerol como un aceite incoloro (70% rdt.).

T.L.C.: eluyente éter etílico, $R_f = 0.25$

^1H N.M.R. (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25 (3H, t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 1.34 (4H, m, $-(\text{CH}_2\text{CH}_3)$); 1.34 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2$); 1.60 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2$); 2.29 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CO}$); 3.46 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); 3.41-3.80 (7H, señal compleja, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{OH}$ -, $-\text{CHOCH}_3$); 4.12 (2H, q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C N.M.R. (50 MHz, CDCl_3) δ ppm: 14.30 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 24.97, 25.84, 28.99, 29.48, 34.36 ($-(\text{CH}_2)_5$), 57.96 (-

OCH₃), 60.39 (-OCH₂CH₃), 62.55 (-CH₂OH), 70.66; 71.86 (-CH₂OCH₂-), 80.43 (-CHOCH₃), 174.37 (CO).

Seguendo el mismo procedimiento se obtiene 1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)-2-0-metilglicerol:

T.L.C.: eluyente éter etílico, Rf= 0.32

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (4H, m, -(CH₂)₂-); 1.49 (2H, m, -CH₂-); 1.57 (2H, m, -CH₂-); 2.27 (2H, t, -CH₂CO-); 3.35 (3H, s, -OCH₃); 3.40 (5H, m, -CH₂OCH₂-, -CH-OCH₃); 3.65 (2H, doblete de cuadrupletes sistema ABX, J_{AX}=J_{BX}=4.5 Hz, J_{AB}=11 Hz, -CH₂OH); 5.1 (2H, s, -OCH₂Ph); 7.3 (5H, s, aromáticos).

1-0-(6-cianohehexil)-2-0-metilglicerol.

T.L.C.: eluyente acetato de etilo, Rf= 0.16

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25-1.50 (4H, m, -(CH₂)₂-); 1.50-1.70 (4H, m, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CN); 2.15 (1H, s ancho, OH); 2.30 (2H, t, -CH₂CN); 3.40 (3H, s, -OCH₃); 3.32-3.44 (3H, m, -OCH₂-, -CHO-); 3.48 (2H, m, -CH₂O-); 3.65 (2H, doblete de cuadrupletes sistema ABX, J_{AX}=3.7 Hz, J_{BX}=4.5 Hz, J_{AB}=11 Hz, -CH₂OH). ¹³C N.M.R. (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 17.24 (-CH₂CN), 25.46, 25.54, 28.62, 29.46 (-CH₂)₄-, 58.10 (-OCH₃), 62.79 (-CH₂OH), 70.87, 71.81 (-CH₂OCH₂-), 80.31 (-CHOCH₃), 120.34 (CN).

Ejemplo 6

1-0-(6-undeciloxicarbonilhexil)-2-0-metilglicerol

A una solución de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metilglicerol (0.710 g 2.7 mmol) en dioxano (10 ml) se adicionan 6 mL de solución de NaOH 2 M. Se agita a temperatura ambiente durante 24 h, al cabo de este tiempo se neutraliza con HCl 2 M, se extrae con acetato de etilo, se seca y se elimina el disolvente, obteniéndose 0.470 g de 1-0-(6-carboxihexil)-2-0-metilglicerol como un aceite incoloro (75 % rdt.).

T.L.C.: eluyente acetato de etilo, Rf= 0.20

¹H R.M.N. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.18 (4H, m, -(CH₂)₂-); 1.40 (4H, m, -(CH₂)₂-); 2.13 (2H, t, -CH₂CO-); 3.25 (3H, s, -OCH₃); 3.2-3.6 (7H, señal compleja, -CH₂OCH₂-, -CHOCH₃-, -CH₂OH).

A una solución de este ácido (0.200 g, 0.86 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se adicionan 0.389 g (1.69 mmol) de 1-bromoundecano y 0.125 g de Li₂CO₃. Se agita a 90-100°C durante 24 h, se añade agua, se extrae con acetato de etilo, se seca y se elimina el disolvente obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en una columna de sílica gel. Eluyendo con mezclas de éter de petróleo:éter etílico de polaridad creciente se obtienen 0.233 g de 1-0-(6-undeciloxicarbonilhexil)-2-0-metilglicerol (70 % rdt.).

T.L.C.: eluyente éter etílico, Rf= 0.36

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.82 (3H, t, -O(CH₂)₁₀CH₃); 1.25 (20H, m); 1.5 (6H, m); 2.25 (2H, t, -CH₂CO-); 3.35 (3H, s, -CH₂O-, -CHO-); 3.40 (3H, s, -OCH₃); 3.49 (2H, m, -CH₂O-); 3.6 (1H, mitad sistema AB, -CH₂OH); 3.70 (1H, mitad sistema AB, -CH₂OH); 4.02 (2H, t, -COOCH₂-). ¹³C N.M.R. (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.27 (-O(CH₂)₁₀CH₃), 22.87, 25.11, 25.96, 26.13, 28.85, 29.13, 29.47, 29.54, 29.60, 29.74, 29.81, 32.12, 34.52 (-CH₂)₉-, (-CH₂)₄-, 58.10 (-OCH₃), 62.91 (-OCH₂(CH₂)₉CH₃), 64.80 (-CH₂OH), 70.93, 72.07 (-CH₂OCH₂-), 80.29 (-CHOCH₃), 174.66 (CO).

Ejemplo 7

1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)-2-0-bencilglicerol

A una suspensión de NaH (0.91 g, 30.1 mmol) del 80% lavado con éter de petróleo anhidro, y 120 ml de DMF anhidra, se añaden 5.55 g (10.0 mmol) de 1-0-(6-benciloxicarbonilhexil) - 3 - 0-tritilglicerol. Se agita durante 30 min a temperatura ambiente y se adicionan 4.21 g de (24.6 mmol) de bromuro de bencilo y unos mg de yoduro de tetrabutilamonio. Se agita a temperatura ambiente durante 18 h, se añade agua y se extrae con éter etílico, se seca y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en columna de sílica gel. Eluyendo con mezclas de éter de petróleo:éter etílico de polaridad creciente se aíslan 4.03 g de 1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)-2-0-bencil - 3 - 0-tritilglicerol (62% rdt.).

T.L.C.: eluyente éter de petróleo:éter etílico (30:70), Rf= 0.60

¹H R.M.N. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (4H, m, -(CH₂)₂-); 1.50 (2H, m, -CH₂-); 1.60 (2H, m, -CH₂-); 2.3 (2H, t, -CH₂CO-); 3.2 (2H, d, -CH₂O-); 3.35 (2H, t, -CH₂O-); 3.55 (2H, d, -CH₂OTr); 3.70 (1H, m, -CHOBz); 4.65 (2H, d, -OCH₂Ph); 5.1 (2H, -COOCH₂Ph); 7.3 (10H, m, aromáticos).

Al someter el 1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)-2-0-bencil - 3 - 0-tritilglicerol a las mismas condiciones de destilación que las descritas en el ejemplo 5 se obtiene el 1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)-2-0-bencil-glicerol (60% rdt.). T.L.C.: eluyente éter etílico, Rf= 0.33

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.30 (4H, m, -(CH₂)₂-); 1.52 (2H, m, -CH₂-); 1.62 (2H, m, -CH₂-); 2.32 (2H, t, -CH₂CO-); 3.40 (2H, t, -CH₂O-); 3.50 (2H, m, -CH₂O-); 3.65 (2H, m, CH₂O-); 3.70 (1H, m, -CHO-); 4.65 (2H, q, -OCH₂Ph); 5.1 (2H, s, -COOCH₂Ph); 7.30 (10H, s, aromáticos). ¹³C N.M.R. (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 25.09, 26.00, 29.13, 29.67, 34.48 (-CH₂)₅-, 63.26 (-CH₂OH), 66.48 (-COOCH₂Ph), 71.42 (-CH₂O-), 72.01 (-OCH₂Ph), 72.47 (-CH₂O-), 78.37 (-CHO-), 128.39-139.30 (aromáticos); 175.0 (CO).

Ejemplo 8

1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfobencil(N-carbobenciloxi)serina

A una suspensión formada por metildiclorofosfito (0.180 ml, 191 mmol), etildisopropilamina (0.615 ml, 4.76 mmol) y THF anhidro (5ml) se añade, a -78°C bajo atmósfera inerte, 0.526 g (1.54 mmol) de bencil(N-carbobenciloxi)serina. Se agita 10 min y se adicionan 0.500 g (1.91 mmol) de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metilglicerol disuelto en THF. Se agita durante 2.5 h a -78°C. Se lleva a temperatura ambiente y se deja 1h en agitación, se evapora a sequedad, obteniéndose un residuo sólido que se extrae con acetato de etilo, se filtra y se elimina el disolvente obteniéndose un crudo, el cual se redisuelve en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añaden 0.24 ml (2.39 mmol) de H₂O₂ del 30%. Se agita 2.5 h a temperatura ambiente y se añade una solución saturada de NaCl (5 ml), se extrae con CH₂Cl₂, se seca y se elimina el disolvente, obteniéndose un residuo que se purifica por cromatografía flash en una columna de sílica gel. Eluyendo con mezclas

de éter de petróleo: acetato de etilo de polaridad creciente, se aislan 0.403 g de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - metilfosfobencil(N-carbobenciloxi)serina (38% rdto. global).

T.L.C.: eluyente acetato de etilo, Rf= 0.48

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.20 (3H, t, -OCH₂CH₃); 1.25 (4H, m, -(CH₂)₂); 1.55 (4H, m, -(CH₂)₂); 2.25 (2H, t, -CH₂CO-); 3.35 (8H, m agudo, -CH₂OCH₂-, -CHOCH₃); 3.6 (3H, m, -POCH₃); 4.02 (2H, m, -CH₂OP-); 4.10 (2H, q, -OCH₂CH₃); 4.30 (1H, m, serina); 4.40 (1H, m, serina); 4.60 (1H, m, serina); 5.10 (2H, s, -OCH₂Ph); 5.17 (2H, s, -OCH₂Ph); 6.05 (1H, m, -NH); 7.30 (10H, s, aromáticos). EM (FAB): 668 (M+1), 690 (M+Na)

A una solución del metilfosfato obtenido en la reacción anterior (0.500 g, 0.75 mmol) en etilmetilcetona (25 ml) se añade NaI anhidro (0.135 g, 0.90 mmol), se deja a temperatura ambiente durante 18h. Se evapora a sequedad, se redissuelve en cloroformo, se lava con solución saturada de NaCl, se seca y se elimina el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en una columna de sílica gel. Eluyendo con mezclas de CHCl₃:metanol de polaridad creciente se aislan 0.380 g de 1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfobencil(N-carbobenciloxi)serina como un aceite incoloro (72% rdto.)

T.L.C.: CHCl₃:metanol (90:10), Rf= 0.15

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.21 (3H, t, -OCH₂CH₃); 1.25 (4H, m, -(CH₂)₂); 1.52 (4H, m, -(CH₂)₂); 2.22 (2H, t, -CH₂CO-); 3.31 (3H, s, -OCH₃); 3.36 (5H, m, -CHOCH₃, -CH₂OCH₂-); 4.05 (2H, m, -CH₂OP-); 4.05 (2H, q, -OCH₂CH₃); 4.25 (1H, m, serina); 4.40 (1H, m, serina); 4.56 (1H, m, serina); 5.09 (2H, s, -OCH₂Ph); 5.50 (2H, s, -OCH₂Ph); 7.25 (10H, s, aromáticos).

Ejemplo 9

1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfobencil(N-carbobenciloxi)serina

A una suspensión formada por imidazol (1.50 g, 22.07 mmol), PCl₃ (0.583 ml, 6.7 mmol), Et₃N (3.25 ml, 23.3 mmol) y acetonitrilo seco (41 ml) a 0°C en atmósfera inerte, se adicionan durante 30 min 0.500 g (1.54 mmol) de 1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfobencil(N-carbobenciloxi)serina disuelto en 33 ml de acetonitrilo seco. Se agita 4h a temperatura ambiente. Se añade agua, se deja 30 min en agitación, se evapora a sequedad y se redissuelve en 100 ml de piridina: Et₃N (4:1), se evapora a sequedad, se añade agua y se extrae con CHCl₃, se seca y se elimina el disolvente, obteniéndose la sal de trietilamonio del fosfonato correspondiente al alcohol de partida (rdto. cuantitativo).

T.L.C.: CHCl₃:metanol:H₂O (65:25:4), Rf= 0.51

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.03 (4H, m, -(CH₂)₂); 1.05 (9H, t, HN⁺(CH₂CH₃)₃); 1.25 (2H, m, -CH₂-); 1.33 (2H, m, -CH₂-); 2.05 (2H, t, -CH₂CO-); 2.78 (6H, q, HN⁺(CH₂CH₃)₃); 3.08-3.22 (5H, señal compleja, -CH₂OCH₂-, -CHOCH₃); 3.16 (3H, s, -OCH₃); 3.70 (2H, m, -CH₂OP-); 4.8 (2H, s, -OCH₂Ph); 6.60 (1H, d J_{P-H} = 618.7 Hz, -PH). ¹³C N.M.R. (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.13 ((CH₃CH₂)₃N⁺H), 22.27, 23.16, 26.30, 26.83, 31.64 (-(CH₂)₅-), 43.45 ((CH₃CH₂)₃NH⁺), 55.26 (CH₃O-), 60.67

(d, J_{P-C}=4.6 Hz, -CH₂OP-), 63.56 (-OCH₂Ph), 67.38 (-CH₂O-), 69.17 (-CH₂O-), 77.10 (d J_{C-P} = 6.8 Hz, -CHOCH₃).

Del mismo modo se obtiene la sal de trietilamonio correspondiente al fosfonato del 1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)-2-0-bencilglicerol.

T.L.C.: eluyente CHCl₃:metanol:H₂O (65:25:4), Rf= 0.51

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.01 (4H, m, -(CH₂)₂); 1.05 (9H, t, HN⁺(CH₂CH₃)₃); 1.25 (2H, m, -CH₂-); 1.35 (2H, m, -(CH₂)₂); 2.05 (2H, t, -CH₂CO-); 2.8 (6H, q, HN⁺(CH₂CH₃)₃); 3.10 (2H, t, -CH₂O-); 3.25 (2H, m, -CH₂O-); 3.50 (1H, m, -CHOCH₃); 3.70 (2H, m, -CH₂OP-); 4.2 (2H, s, -OCH₂Ph); 4.82 (2H, s, -OCH₂Ph); 6.58 (1H, d J_{P-H} = 611 Hz, -PH); 7.0 (10H, m, aromáticos).

A una mezcla formada por el fosfonato del 1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)-2-0-metilglicerol (0.783 g, 1.71 mmol), bencil(N-carbobenciloxi)serina (0.895 g, 2.72 mmol) y 42 ml de piridina, se añaden 0.559 ml (4.54 mmol) de cloruro de pivaloilo. Se agita durante 1.5 h a temperatura ambiente. Se añade 0.870 ml de agua y 0.870 g (3.42 mmol) de iodo. Se deja en agitación a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade CHCl₃, se lava con metabisulfato sódico, se seca y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en columna de sílica gel. Eluyendo con mezclas de CHCl₃:metanol de polaridad creciente se aislan 0.381 g del 1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)-2-0-metilglicerol - 3 - fosfobencil(N-carbobenciloxi)serina (35% rdto.)

T.L.C.: CHCl₃:metanol (90:10), Rf= 0.15 ¹H N.M.R. (CDCl₃) δ ppm: 1.26 (4H, m, -(CH₂)₂); 1.50 (2H, m, -CH₂-); 1.60 (2H, m, -CH₂-); 2.30 (2H, t, -CH₂CO-); 3.35 (3H, s, -OCH₃); 3.3-3.5 (5H, m, -CH₂OCH₂-, -CHOCH₃); 4.0 (2H, m, -CH₂OP-); 4.30 (1H, m, serina); 4.43 (1H, m, serina); 4.59 (1H, m, serina); 5.10 (4H, s ancho, -OCH₂Ph); 5.18 (2H, q, -OCH₂Ph); 7.3 (15H, s ancho, aromáticos).

Seguendo este mismo procedimiento se obtiene 1-0-(6-benciloxicarbonilhexil)-2-0-bencil - 3 - fosfobencil(N-carbobenciloxi)serina.

T.L.C.: CHCl₃:metanol (90:10), Rf= 0.19

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.30 (4H, m, -(CH₂)₂); 1.52 (2H, m, -CH₂-); 1.62 (2H, m, -CH₂-); 2.32 (2H, t, -CH₂CO-); 3.35-3.73 (5H, señal compleja, -CH₂OCH₂-, -CHOCH₃); 4.14 (2H, m, -CH₂OP-); 4.30 (1H, m, serina); 4.42 (1H, m, serina); 4.59 (1H, m, serina); 4.64 (2H, q, -OCH₂Ph); 5.11 (6H, s ancho, -OCH₂Ph); 7.30 (20H, s ancho, aromáticos).

Ejemplo 10

1-0-(6-etoxicarbonilhexil)-2-0-metilglicerol - 3 - fosfoserina

Se disuelven 0.495 g (0.76 mmol) del compuesto bencilado preparado en el ejemplo 8 en 14 ml de ácido acético:metanol (1:1) y se añaden 0.79 g de Pd-C al 10%. Se agita, bajo atmósfera de hidrógeno, durante 18 h a temperatura ambiente. Se filtra y se evapora a sequedad, obteniéndose 0.232 g del producto deseado (71% rdto.).

T.L.C.: CHCl₃:metanol:H₂O (65:24:4), Rf= 0.39

Análisis elemental: calculado para C₁₆H₃₂NO₁₀PxH₂O: C, 42.95%; H, 7.66%; N, 3.13%. Hallado: C, 42.92%; H, 7.65%; N, 3.33%.

¹H N.M.R. (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0.99(3H, t, -OCH₂CH₃); 1.1 (4H, m, -(CH₂)₂-); 1.34 (4H, m, -(CH₂)₂-); 2.05 (2H, t, -CH₂CO-); 3.15-3.30 (5H, m, -CH₂OCH₂-; -CHOCH₃); 3.17 (3H, s, -OCH₃); 3.65 (2H, m, -CH₂OP-); 3.75 (2H, q, -OCH₂CH₃); 4.02 (1H, m, serina); 4.08 (2H, m, serina). ¹³C N.M.R. (75 MHz, CD₃OD) δ ppm: 14.85 (-OCH₂CH₃); 26.24, 27.13, 30.24, 30.79, 35.31 (-(CH₂)₅-); 55.17 (d, J_{C-P}=5.9 Hz, -CHNH₂COOH); 58.64 (-OCH₃); 61.73 (-OCH₂CH₃); 64.83 (d, J_{C-P}=4.1 Hz, -CH₂OP-); 66.53 (d, J_{C-P}=5.1 Hz, -CH₂OP-); 71.39 (-CH₂O-); 72.92 (-CH₂O-); 81.05 (d, J=8.1 Hz, -CHOMe); 170.45 (CO); 176.20 (COOH serina). EM (FAB): 452 (M+Na).

Seguendo el mismo procedimiento se obtiene 1-0-(6-carboxihexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfoserina:

T.L.C.: eluyente metanol, Rf= 0.30

Análisis elemental: Calculado para C₁₄ H₂₇ O₁₀ NPNaH₂O: C, 38.10%; H, 6.62%; N, 3.17 %. Hallado C, 38.30 %; H, 6.46%; N, 3.42%.

¹H N.M.R. (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.1 (4H, m, -(CH₂)₂-); 1.35 (4H, m, -(CH₂)₂-); 2.05 (2H, t, -CH₂CO-); 3.21 (3H, s, -OCH₃); 3.2-3.35 (5H, m, -CH₂OCH₂-; -CHOCH₃); 3.66 (2H, m, -CH₂OP-); 4.05 (3H, m, serina). ¹³C N.M.R. (75 MHz, CD₃OD) δ ppm: 26.24, 27.12, 30.24, 30.74, 35.15 (-(CH₂)₅-); 55.18 (d, J_{C-P}=6.4 Hz, -CHNH₂COOH); 58.58 (-OCH₃); 64.68 (d, J_{C-P}=4.5, -CH₂OP-); 66.38 (d, J_{C-P}=4.5 Hz, -CH₂OP-); 71.32 (-CH₂O-); 72.91 (-CH₂O-); 81.08 (d, J=7.7 Hz, -CHOMe); 170.26 (CO); 178.46 (COOH serina).

Ejemplo 11

1-0-(6-carboxihexil)gli-cero - 3 - fosfoserina

Se disuelven 0.183 g (0.23 mmol) de 1-0-(6-benciloxycarbonilhexil)-2-0-bencilglicero - 3 - fosfobencil (N-carbobenciloxi)serina en 13 ml de metanol:H₂O (9:1), se añaden 0.400 g de Pd(OH)₂ sobre C del 20% y se deja en agitación 18 h a temperatura ambiente, bajo atmósfera de H₂. Se filtra y se evapora a sequedad obteniéndose 0.077 g del producto deseado (86% rdt.) como un aceite semi-sólido.

T.L.C.: CHCl₃:metanol:H₂O (65:25:4), Rf= 0.25
Análisis elemental: Calculado para C₁₃ H₂₆ O₁₀ PN: C, 40.31%; H, 6.76%; N, 3.61%. Hallado: C, 40.11%; H, 6.92%; N, 3.46%.

¹H N.M.R. (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.2 (4H, m, -(CH₂)₂-); 1.5 (4H, m, -(CH₂)₂-); 2.2 (2H, t, -CH₂CO-); 3.40 (4H, m, -CH₂OCH₂-); 3.80 (3H, m, -CH₂OP-, -CHOH); 4.15 (1H, m, serina); 4.25 (2H, m, serina).

¹³C N.M.R. (75 MHz, CD₃OD) δ ppm: 26.25, 27.10, 30.26, 30.75, 35.17 (-(CH₂)₅-); 55.28 (d, J_{C-P}=6.6 Hz, -CHNH₂COOH); 64.80 (d, J_{C-P}=4.1 Hz, -CH₂OP-); 68.83 (d, J_{C-P}=4.1 Hz, -CH₂OP-); 71.30 (doblete de dobletes J₁_{C-P}=4.1 Hz, J₂_{C-P}=7.1 Hz, -CHOH); 72.91 (-CH₂O-); 73.19 (d, J_{P-C}=3.7 Hz, -CH₂O-); 170.45 (CO); 178.52 (COOH, serina).

Ejemplo 12

1-0-(6-benciloxycarbonilhexil)-2-0-bencilglicero - 3 - fosfocolina

A una suspensión de 2-bromoetilclorofosfato

(0.271 g, 1.12 mmol), Et₃N (0.31 ml, 2.24 mmol) y 7 ml de éter etílico anhidro, a 0°C, se adicionan 0.242 g (0.61 mmol) de 1-0-(6-benciloxycarbonilhexil)-2-0-bencilglicero disuelto en 5 ml de éter etílico. Se agita 24 h a temperatura ambiente y se añaden 1.1 ml de KCl 0.1M. Después de 1.25 h se extrae con éter etílico, se seca y se evapora el disolvente, obteniéndose 0.323 g de 1-0-(6-benciloxycarbonilhexil)-2-0-bencilglicero - 3 - (2-brometil)fosfato (rdto. cuantitativo).

T.L.C.: eluyente CHCl₃:metanol:H₂O (65:25:4), Rf= 0.50

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.3 (4H, m, -(CH₂)₂-); 1.5 (2H, m, -CH₂-); 1.60 (2H, m, -CH₂-); 2.3 (2H, t, -CH₂CO-); 3.4 (6H, m, -CH₂OCH₂, -CH₂Br); 3.8 (1H, m, -CHOBz); 4.3 (4H, m, -CH₂OPO₃CH₂-); 4.65 (2H, s, -OCH₂Ph); 5.10 (2H, s, -OCH₂Ph); 7.35 (10H, s ancho, aromáticos).

Se disuelven 0.321 g (0.55 mmol) del bromofosfato anterior en 12 ml de CHCl₃ seco y se añaden 4 ml de trimetilamina. Se agita durante 28 h, a 65°C y se evapora a sequedad, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en una columna de sílica gel. Eluyendo con mezclas de CHCl₃:metanol de polaridad creciente se aislan 0.190 g de 1-0-(6-benciloxycarbonilhexil)-2-0-bencilglicero - 3 - fosfocolina (62% rdt.).

T.L.C.: eluyente CHCl₃:metanol: H₂O (65:25:4), Rf= 0.15

¹H N.M.R. (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.05 (4H, m, -(CH₂)₂-); 1.25 (2H, m, -CH₂-); 1.35 (2H, m, -CH₂-); 2.05 (2H, t, -CH₂CO-); 3.0 (9H, s, N⁺(CH₃)₃); 3.25 (2H, t, CH₂O-); 3.40 (4H, m, -CH₂O-, -CH₂N⁺); 3.60 (1H, m, -CHOBz); 3.75 (2H, m, -CH₂OP-); 4.02 (2H, m agudo, -CH₂OP-); 4.5 (2H, q, -OCH₂Ph); 4.95 (2H, s, -OCH₂Ph); 7.2 (10H, s ancho, aromáticos).

Seguendo este mismo procedimiento se obtiene el 1-0-(6-undeciloxycarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfocolina:

T.L.C.: eluyente CHCl₃:metanol:H₂O, (25:65:4), Rf= 0.24

Análisis elemental: Calculado para C₂₇ H₅₆ O₈ NPx2H₂O: C, 53.74%; H, 10.31%; N, 2.33%. Hallado: C, 53.59%; H, 9.98%; N, 2.31%.

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.8 (3H, t, -O(CH₂)₅); 1.25 (20H, m); 1.5 (6H, m); 2.25 (2H, t, -CH₂CO-); 3.30 (9H, s ancho, N⁺(CH₃)₃); 3.35 (3H, s, -OCH₃); 3.30-3.45 (4H, m, -CH₂OCH₂-); 3.75 (2H, m, -CH₂N⁺); 3.85 (3H, m, -CHOCH₃, -CH₂OP-); 3.95 (2H, t, -OCH₂(CH₂)₉CH₃); 4.20 (2H, m, -CH₂OP-). ¹³C N.M.R. (75 MHz, CD₃OD) δ ppm: 14.29 (-O(CH₂)₁₀CH₃); 22.87, 25.13, 26.00, 26.12, 28.84, 29.19, 29.47, 29.54, 29.69, 29.79, 32.12, 34.48, (-(CH₂)₉-, -(CH₂)₄-); 54.63 (N⁺(CH₃)₃); 58.08 (-OCH₃); 59.56 (d, -CH₂N⁺); 64.80 (-OCH₂(CH₂)₉CH₃); 65.11 (d, -CH₂OP-); 66.60 (d, -CH₂OP-); 70.69 (-CH₂O-); 71.91 (-CH₂O-); 80.09 (d, -CHOCH₃); 174.66 (CO).

Ejemplo 13

1-0-(6-carboxihexil)gli-cero - 3 - fosfocolina

Seguendo el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 11, se hidrogena el 1 - 0 -

(6 - benciloxicarbonilhexil) - 2 - 0 - bencilglicero - 3 - fosfocolina obtenido en el ejemplo 12, obteniéndose el producto deseado como un aceite semisólido (80% rdto.).

T.L.C. eluyente CHCl_3 :metanol: H_2O , (25:65:4), $R_f = 0.22$

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{15} \text{H}_{32} \text{O}_8$ PN x $2\text{H}_2\text{O}$: C, 42.75%; H, 8.61%; N, 3.32%. Hallado: C, 42.55%; H, 8.36%; N, 3.25%.

^1H N.M.R. (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.12 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2$);

1.35 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2$); 2.05 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CO}-$); 3.05 (9H, s ancho, $+\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3.20 (4H, m agudo, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$); 3.45 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+$); 3.70 (3H, m, $-\text{CHOH}$, $-\text{CH}_2 \text{OP}-$); 4.10 (2H, m agudo, $-\text{CH}_2\text{OP}-$).

^{13}C N.M.R. (75 MHz, CD_3OD) δ ppm: 26.27, 27.13, 30.25, 30.78, 35.17 ($-(\text{CH}_2)_5-$), 55.01 ($-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$), 60.99 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OP}-$), 67.75 ($-\text{CH}_2\text{N}^+$), 69.04 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$, $-\text{CH}_2\text{OP}-$), 71.24 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, CH_2OH), 72.88 (CH_2O), 73.21 (CH_2O), 178.30 (CO).

Ejemplo 14

1-0-(6-cianohehil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfocolina

A una solución de 1-0-(6-cianohehil)-2-0-metil-glicerol (0.58 g, 2.65 mmol) y Et_3N (2.96 mmol) en 40 ml de benceno anhidro, a 0°C , se adicionan, bajo atmósfera de nitrógeno, 0.272 ml (2.96 mmol) de 2-cloro-2-oxo-1,3,2-dioxafosfolano. Se deja en agitación 72 h a temperatura ambiente. A continuación se filtra la solución, se lava el precipitado con benceno anhidro. Al concentrar el filtrado se obtienen 0.777 g de un aceite

incolore, el cual, previo control por ^1H -NMR, se utiliza directamente.

El triéster cíclico obtenido se disuelve en 25 mL de CH_3CN anhidro y se transfiere a un tubo roscado. Se añaden 2.53 ml de trimetilamina, se cierra el tubo y se calienta a 65°C durante 28 h. Se evapora la mezcla a sequedad, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en una columna de sílica gel. Eluyendo con mezclas de cloroformo:metanol de polaridad creciente, se aislan 0.25 g de 1-0-(6-cianohehil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfocolina (24% de rdto.) y 0.15 g de 1-0-(6-cianohehil)-2-0-metilglicerol de partida.

T.L.C.: eluyente metanol, $R_f = 0.18$

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{16} \text{H}_{33} \text{O}_6$ PN $_2$ x3H $_2\text{O}$: C, 44.23%; H, 8.98%; N, 6.45%. Hallado: C, 44.41%; H, 8.40%; N, 6.37%.

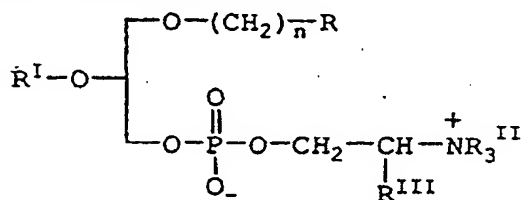
^1H N.M.R. (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.30-1.48 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2-$); 1.50-1.70 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2 \text{CN}$); 2.34 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CN}$); 3.30 (9H, s ancho, $+\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3.40 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); 3.40 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$); 3.46 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{O}-$); 3.72 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+$); 3.75-3.95 (3H, m, $-\text{CHO}-$ y $-\text{CH}_2\text{OP}-$); 4.25 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{OP}-$).

^{13}C N.M.R. (75 MHz, CD_3OD) δ ppm: 17.23 ($-\text{CH}_2\text{CN}$); 25.44, 25.49, 28.61, 29.49 ($-(\text{CH}_2)_4-$), 54.64 ($+\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 58.11 ($-\text{OCH}_3$), 59.58 (d, $-\text{CH}_2\text{OP}-$), 65.18 (d, $-\text{CH}_2 \text{OP}-$), 66.65 (d, $-\text{CH}_2\text{N}^+$), 70.64, 71.65 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$), 80.05 (d, $-\text{CHO}-$); 120.52 (CN).

Todo cuanto no afecte, altere, cambie o modifique la esencia del procedimiento descrito será variable a los efectos de esta Patente de Invención.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de los gli-cerofosfolípidos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables,



I

donde R es un grupo carboxilo, o un grupo ciano, o un grupo CONR_aR_b en el que R_a y R_b , iguales o diferentes entre sí, son hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxicarbonilo, o un grupo arilalcoxicarbonilo, o ariloxycarbonilo de menos de 16 átomos de carbono en los tres últimos casos;

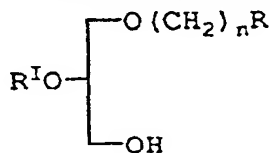
n es un entero comprendido entre 4 y 10;

R^I es un hidrógeno, una cadena alquílica de 1 a 22 átomos de carbono, o una cadena arilalquílica de menos de 23 átomos de carbono;

R^{II} es un hidrógeno o un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{III} es un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo CONR_aR_b en el que R_a y R_b , iguales o diferentes entre sí, son hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxicarbonilo, arilalcoxicarbonilo, o ariloxycarbonilo de menos de 16 átomos de carbono en los tres últimos casos; con la excepción de que cuando R es un carboxilo y R^{III} es hidrógeno, n no puede ser 9 ni 10 con R^I hexadecilo, y n no puede ser 7 con R^I bencilo. caracterizado por que:

a) Se parte del producto de fórmula (VII),

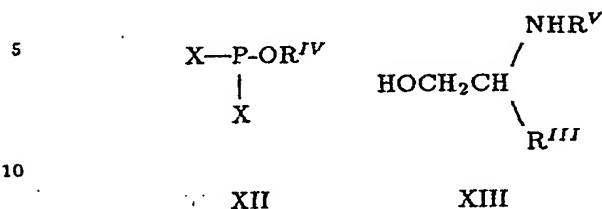


VII

donde n, R y R^I tienen los valores anteriores, con las particularidades de que, si el R en el compuesto (I) es un grupo carboxilo, el R en el compuesto (VII) es un grupo carboxilo protegido, por ejemplo en forma de éster 'butílico o bencilico; y si R^I en (I) es hidrógeno, R^I en (VII) está protegido, por ejemplo en forma de éster bencilico;

b) En el caso de que R^{III} signifique los grupos antes definidos, excepto hidrógeno, el producto (VII) se hace reaccionar, o bien con un reactivo (XII), donde X es halógeno, preferiblemente cloro, y R^{IV} es arilo o alquilo

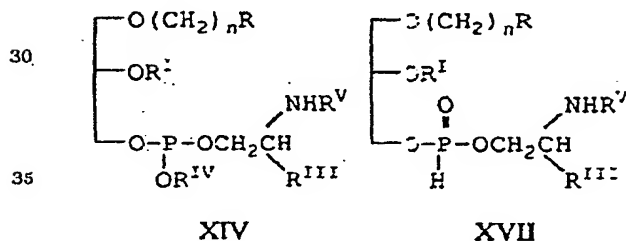
de menos de 7 átomos de carbono, preferiblemente metilo; o bien con PCl_3 ;



XII

XIII

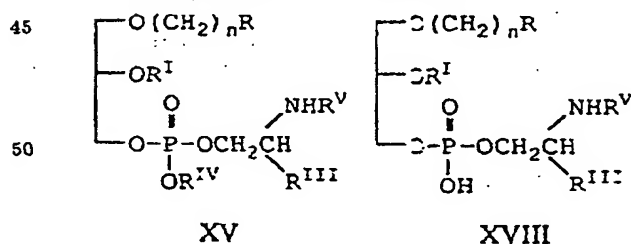
subsiguientemente se hace reaccionar con el producto (XIII), en presencia de una base y/o agentes condensantes, donde R^V es un grupo protector de amina, preferiblemente benciloxycarbonilo o 'butiloxycarbonilo, y R^{III} tiene el mismo significado que en la fórmula (I), con la excepción de que si en (I) es carboxilo, en (XIII) es un carboxilo protegido, preferiblemente en forma de éster bencilico o 'butílico; obteniéndose así, o bien el intermedio (XIV), en el caso de haber usado el reactivo (XII), o bien el intermedio (XVII), en el caso de haber usado PCl_3 ;



XIV

XVII

los dos intermedios anteriores se oxidan, preferiblemente con iodo o agua oxigenada, para obtener respectivamente, el producto (XV) y el producto (XVIII)



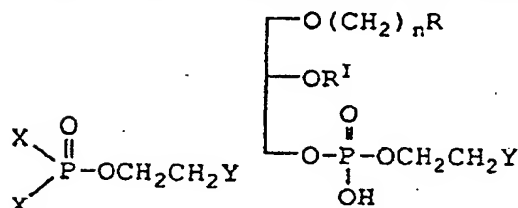
XV

XVIII

y los compuestos de fórmulas (XV) y (XVIII) se convierten en los productos deseados de fórmula (I) por eliminación de los grupos protectores R^{IV} , R^V y, en su caso, los que protegen al grupo hidroxilo R y al grupo carboxilo R^{III} , mediante los métodos habituales de desprotección.

c) En el caso de que R^{III} sea hidrógeno, el producto de fórmula (VII) se hace reaccionar, o bien con el reactivo (XIX), donde X es halógeno, preferiblemente cloro e Y es

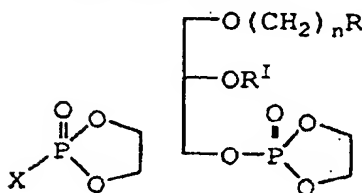
halógeno preferiblemente bromo, para obtener, tras hidrólisis, el intermedio (XXI);



XIX

XXI

o bien con el reactivo (XXIII), donde X tiene el significado anterior, para obtener el intermedio (XXIV);



XXIII

XXIV

subsiguientemente, cualquiera de los intermedios anteriores se hace reaccionar con la amina $\text{N}(\text{R}^{III})_3$ para obtener directamente el producto (I); en su caso, se eliminan los grupos protectores del hidroxilo R^I y/o del carboxilo R; y finalmente, si se desea obtener una determinada sal de (I), se trata con el ácido, la base, o el intercambiador iónico apropiado para tal fin, según los métodos habituales en Química.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque R^I es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, R^{II} es hidrógeno o metilo; y n es un entero entre 5 y 7.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, donde R y R^{III} son grupos carboxilo, o grupos alcoxycarbonilo o arilalcoxycarbonilo de menos de 16 átomos de carbono en los dos últimos casos.

4. Procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde R^{II} es hidrógeno.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 6, R es un carboxilo, R^I es hidrógeno, R^{II} es metilo y R^{III} es hidrógeno, con lo que se obtiene la 1-0-(6-carboxihexil)gli-cero - 3 - fosfocolina.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 6, R es carboxilo, R^I es hidrógeno, R^{II} es hidrógeno y R^{III} es carboxilo, con lo que se obtiene la 1-0-(6-carboxihexil)gli-cero - 3 - fosfoserina.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 6, R es carboxilo, R^I es metilo, R^{II} es hidrógeno y R^{III} es carboxilo, con lo que se obtiene la 1-0-(6-carboxihexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfoserina.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 6, R es etoxycarbonilo, R^I es metilo, R^{II} es hidrógeno y R^{III} es carboxilo, con lo que se obtiene la 1-0-(6-etoxycarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfoserina.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 6, R es undeciloxycarbonilo, R^I es metilo, R^{II} es metilo y R^{III} es hidrógeno, con lo que se obtiene la 1-0-(6-undeciloxycarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfocolina.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 6, R es ciano, R^I es metilo, R^{II} es metilo y R^{III} es hidrógeno, con lo que se obtiene la 1-0-(6-cianocarbonilhexil)-2-0-metilgli-cero - 3 - fosfocolina.

11. Procedimiento según la reivindicación 1, donde R^{III} es lo allí definido excepto hidrógeno.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, donde R^{IV} es metilo y X es cloro.

13. Procedimiento según la reivindicación 1, donde R^{III} es hidrógeno.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, donde X es cloro, e Y es bromo.

15. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 11, 12, 13 y 14, donde R^I es hidrógeno protegido con un grupo bencilo.

16. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 14 y 15, donde R es carboxilo protegido con un grupo bencilo.

17. Procedimiento según las reivindicaciones 15 y 16, donde el grupo protector bencilo se elimina por hidrogenación catalítica.